



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 661 269 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 94120766.4

(61) Int. Cl. 5: C07D 213/81, C07D 213/82,
C07D 213/89, C07D 215/48,
A61K 31/44, A61K 31/47

(22) Anmeldetag: 27.12.94

(30) Priorität: 30.12.93 DE 4344958
09.11.94 DE 4439935

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Brüningstrasse 50
D-65929 Frankfurt am Main (DE)

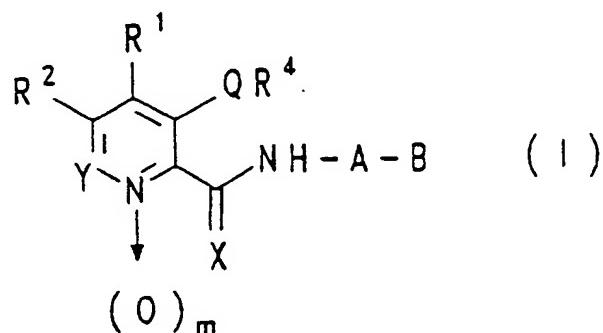
(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.07.95 Patentblatt 95/27

(72) Erfinder: Weidmann, Klaus, Dr.
Scheibenbuschweg 2
D-61476 Kronberg (DE)
Erfinder: Baringhaus, Karl-Heinz, Dr.
Weingartenstrasse 31
D-61200 Wölfersheim (DE)
Erfinder: Tschank, Georg, Dr.
Pariser Strasse 30
D-55270 Klein-Winternheim (DE)
Erfinder: Bickel, Martin, Dr.
Mittelstedter Weg 3
D-61348 Bad Homburg (DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

(54) Substituierte heterocyclische Carbonsäureamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

(57) Die Erfindung betrifft die Formel I, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel.



Insbesondere werden die Verbindungen als Inhibitoren der Prolyl-4-hydroxylase und als Hemmstoffe der Kollagenbiosynthese als Arzneimittel gegen fibrotischen Krankheiten der Leber, der Lunge und der Haut eingesetzt.

Die Erfindung betrifft substituierte heterocyclische Carbonsäureamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Inhibitoren der Prolyl-4-hydroxylase und ihre Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.

Verbindungen, die die Enzyme Prolin- und Lysinhydroxylase inhibieren, bewirken eine sehr selektive
5 Hemmung der Kollagenbiosynthese durch Beeinflussung der kollagenspezifischen Hydroxylierungsreaktio-
nen. In deren Verlauf wird proteingebundenes Prolin oder Lysin durch die Enzyme Prolin- bzw. Lysin-
hydroxylase hydroxyliert. Wird diese Reaktion durch Inhibitoren unterbunden, so entsteht ein nicht funktions-
fähiges, unterhydroxyliertes Kollagenmolekül, das von den Zellen nur in geringer Menge in den extrazellulä-
10 ren Raum abgegeben werden kann. Das unterhydroxylierte Kollagen kann außerdem nicht in die Kollagen-
matrix eingebaut werden und wird sehr leicht proteolytisch abgebaut. Als Folge dieser Effekte verringert
sich insgesamt die Menge des extrazellulär abgelagerten Kollagens.

Inhibitoren der Prolylhydroxylase sind deshalb geeignete Substanzen in der Therapie von Erkrankungen, in denen die Ablagerung von Kollagenen maßgeblich zum Krankheitsbild beiträgt. Hierzu gehören u. a. Fibrosen der Lunge, Leber und Haut (Skleroderma und Vernarbungen nach Verbrennungen, Verletzungen und chirurgischen Eingriffen) und sowie die Atherosklerose.

Es ist bekannt, daß das Enzym Prolinhydroxylase durch Pyridin-2,4- und - 2,5-dicarbonsäure effektiv gehemmt wird (K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239-245). Diese Verbindungen sind in der Zellkultur allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen als Hemmstoffe wirksam (Tschank, G. et al., Biochem. J. 238 (1987) 625 bis 633).

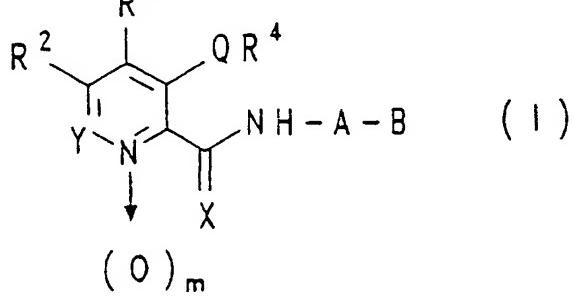
20 Auch Prodrugs der Pyridin-2,4(5)-dicarboxylate sind bekannt. Diese sind in den älteren deutschen Anmel-
dungen P 42 33 124.2, P 42 38 506.7 und P 42 09 424.0 beschrieben.

3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid ist aus G. Volles et al. in: Bull. Soc. Chim. Fr. 1975, 9, 2652 bis 2653 beschrieben.

25 1965, 8, 2252 bis 2259 bekannt.
Hydroxyisochinoline- und Hydroxycinnolin carbonsäureglycylamide sind aus Biochem. Soc. Trans. 1991,

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß heterocyclische Carbonsäureamide mit einer OH- oder NH₂-Gruppe im Benzolring eine ähnliche Aktivität wie die Benzyl- und Propylgruppe aufweisen. Bei 1,4-Dihydronaphthalen kann sich

SH-Funktion in ortho-Position zur Amidfunktion stark wirksame Inhibitoren der Prolyl-4-hydroxylase sind.
30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I



	in welcher	
45	Q	O oder S,
	X	O und S,
	Y	N oder CR ³ bedeutet,
	m	0 und 1,
	A	(C ₁ -C ₄)-Alkylen, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₁ -C ₆)-Hydroxyalkyl, (C ₁ -C ₆)-Alkoxy, -O-[CH ₂] _k -C ₁ H _(2l+1-g) Hal _g , vorzugsweise (C ₁ -C ₈)-Fluoralkoxy, (C ₁ -C ₈)-Fluoralkenyloxy, (C ₁ -C ₈)-Fluoralkinyloxy, -OCF ₂ Cl oder -O-CF ₂ -CHFCI, (C ₁ -C ₆)-Alkylmercapto, (C ₁ -C ₆)-Alkylsulfinyl, (C ₁ -C ₆)-Alkylsulfonyl, (C ₁ -C ₆)-Alkylcarbonyl, (C ₁ -C ₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C ₁ -C ₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C ₁ -C ₄)-alkylcarbamoyl, (C ₁ -C ₆)-Alkylcarbonyloxy, (C ₃ -C ₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, Anilino, N-Methylanilino, Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C ₁ -C ₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C ₁ -C ₄)-
50		
55		

alkylsulfonyl, oder
mit einem substituierten (C_6 - C_{12})-Aryloxy-, (C_7 - C_{11})-Aralkyloxy, (C_6 - C_{12})-Aryl- oder (C_7 - C_{11})-Aralkyl-Rest, der im Arylteil 1, 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro,
5 Trifluormethyl, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, -O-[CH_2] _{x} - $C_1H_{(2i+1-g)}$ Hal _{g} , -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCI, (C_1 - C_6)-Alkylmercapto, (C_1 - C_6)-Alkylsulfinyl, (C_1 - C_6)-Alkylsulfonyl, (C_1 - C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, N-(C_1 - C_4)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C_1 - C_4)-alkylcarbamoyl, (C_1 - C_6)-Alkylcarbonyloxy, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, Sulfamoyl, N-(C_1 - C_4)-Alkylsulfonyl oder N,N-Di-(C_1 - C_4)-alkylsulfonyl trägt, oder
10 mit den Substituenten R⁵ des α -C-Atoms einer α -Aminosäure, wobei die natürlichen L-Aminosäuren und ihre D-Isomeren Verwendung finden können;
B eine saure Gruppierung aus der Reihe -CO₂H, -CONHCOR'', -CONHSOR'', CONHSO₂R'', -NHSO₂CF₃, Tetrazolyl, Imidazolyl oder 3-Hydroxyisoxazolyl bedeutet, wobei R'' Aryl, Heteroaryl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder (C_1 - C_4)-Alkyl, gegebenenfalls monosubstituiert mit (C_6 - C_{12})-Aryl, Heteroaryl, OH, SH, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Thioalkyl, -Sulfinyl oder -Sulfonyl, CF₃, Cl, Br, F, I, NO₂, -COOH, (C_2 - C_5)-Alkoxy carbonyl, NH₂, Mono- oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino oder (C_1 - C_4)-Perfluoroalkyl bedeutet,
20 R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, (C_1 - C_{20})-Alkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl-(C_1 - C_{12})-alkoxy, (C_3 - C_8)-Cycloalkyloxy-(C_1 - C_{12})-alkyl, -(C_3 - C_8)-Cycloalkyloxy-(C_1 - C_{12})-alkoxy, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl-(C_1 - C_8)-alkoxy-(C_1 - C_6)-alkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyloxy-(C_1 - C_8)-alkoxy-(C_1 - C_6)-alkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyloxy-(C_1 - C_8)-alkoxy-(C_1 - C_6)-alkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyloxy-(C_1 - C_8)-alkoxy-(C_1 - C_6)-alkyl, (C_6 - C_{12})-Aryl, (C_7 - C_{16})-Aralkyl, (C_7 - C_{16})-Aralkenyl, (C_7 - C_{16})-Aralkinyl, (C_2 - C_{20})-Alkenyl, (C_2 - C_{20})-Alkinyl, (C_1 - C_{20})-Alkoxy, (C_2 - C_{20})-Alkenyloxy, (C_2 - C_{20})-Alkinyloxy, Retinyloxy, (C_1 - C_{20})-Alkoxy-(C_1 - C_{12})-alkyl, (C_1 - C_{12})-Alkoxy-(C_1 - C_{12})-alkoxy, (C_1 - C_{12})-Alkoxy-(C_1 - C_8)-alkoxy-(C_1 - C_8)-alkyl, (C_6 - C_{12})-Aryloxy, (C_7 - C_{16})-Aralkyloxy, (C_6 - C_{12})-Aryloxy-(C_1 - C_6)-alkoxy, (C_7 - C_{16})-Aralkoxy-(C_1 - C_6)-alkoxy, (C_1 - C_{12})-Aralkyloxy-(C_1 - C_8)-alkoxy-(C_1 - C_6)-alkyl, (C_2 - C_{20})-Alkenyloxy-(C_1 - C_6)-alkyl, (C_2 - C_{20})-Alkinyloxy-(C_1 - C_6)-alkyl, Retinyloxy-(C_1 - C_6)-alkyl, -O-[CH_2] _{x} - $C_1H_{(2i+1-g)}$ Hal _{g} , -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCI, (C_1 - C_{20})-Alkylcarbonyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkylcarbonyl, (C_6 - C_{12})-Arylcarbonyl, (C_7 - C_{16})-Aralkylcarbonyl, Cinnamoyl, (C_2 - C_{20})-Alkenylcarbonyl, (C_2 - C_{20})-Alkinylcarbonyl,
30 (C_1 - C_{20})-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_{12})-Alkoxy-(C_1 - C_{12})-alkoxycarbonyl, (C_6 - C_{12})-Aryloxy carbonyl, (C_7 - C_{16})-Aralkoxycarbonyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkoxycarbonyl, (C_2 - C_{20})-Alkenyloxycarbonyl, Retinyloxycarbonyl, (C_2 - C_{20})-Alkinyloxycarbonyl, (C_6 - C_{12})-Aryloxy-(C_1 - C_6)-alkoxycarbonyl, (C_7 - C_{16})-Aralkoxy-(C_1 - C_6)-alkoxycarbonyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyloxy-(C_1 - C_6)-alkoxycarbonyl, (C_1 - C_{12})-Alkylcarbonyloxy, (C_3 - C_8)-Cycloalkylcarbonyloxy, (C_6 - C_{12})-Arylcarbonyloxy, (C_7 - C_{16})-Aralkylcarbonyloxy, Cinnamoyloxy, (C_2 - C_{12})-Alkenylcarbonyloxy, (C_2 - C_{12})-Alkinylcarbonyloxy, (C_1 - C_{12})-Alkoxy carbonyloxy, (C_1 - C_{12})-Alkoxy-(C_1 - C_{12})-alkoxycarbonyloxy, (C_6 - C_{12})-Aryloxy carbonyloxy, (C_7 - C_{16})-Aralkyloxycarbonyloxy, (C_3 - C_8)-Cycloalkyloxycarbonyloxy, (C_2 - C_{12})-Alkenyloxycarbonyloxy, (C_2 - C_{12})-Alkinyloxycarbonyloxy,
40 Carbamoyl, N-(C_1 - C_{12})-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C_1 - C_{12})-alkylcarbamoyl, N-(C_3 - C_8)-Cycloalkylcarbamoyl, N,N-Dicyclo-(C_3 - C_8)-alkylcarbamoyl, N-(C_1 - C_{10})-Alkyl-N-(C_3 - C_8)-Cycloalkylcarbamoyl, N-((C_3 - C_8)-Cycloalkyl-(C_1 - C_6)-alkyl)carbamoyl, N-(C_1 - C_6)-Alkyl-N-($(C_3$ - C_8)-Cycloalkyl-(C_1 - C_6)-alkyl)-
45
50
55

carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcaramoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₈)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkylcarbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkylcarbamoyl, CON-(CH₂)_n, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt ein kann und h 3 bis 7 bedeutet, einen Carbamoyl-Rest der allgemeinen Formel II

5

10

15

20

25

R^x

S

T

30 R*, R** und R***

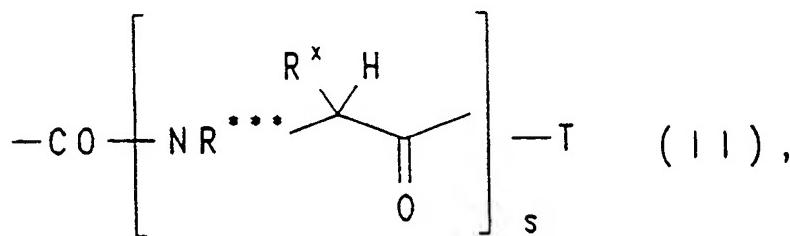
35 R* und R**

40

45

50

55



worin

den Substituenten einer α -Aminosäure bedeutet, zu denen die L- und D-Aminosäuren zählen,

1, 2, 3, 4 oder 5 und

OH, OR oder NR'R'' bedeutet, wobei

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₁)-Aralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (+)-Dehydroabietyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, oder

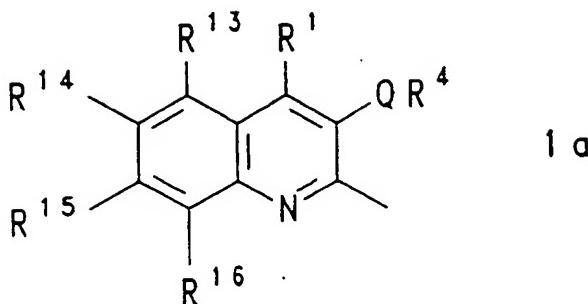
gemeinsam für -[CH₂]_n stehen, worin eine CH₂ Gruppe durch O, S, SO₂, N-Acylamino, N-(C₁-C₁₀)-Alkoxy carbonylimino, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und h 3 bis 7 bedeutet,

Carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyloxy, N,N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyloxy, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyloxy, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyloxy, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylcaramoyloxy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-((C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy,

Amino, (C₁-C₁₂)-Alkylamino, Di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino, (C₃-C₁₂)-Alkenylamino, (C₃-C₁₂)-Alkinylamino, N-(C₆-C₁₂)-Arylamino, N-(C₇-C₁₁)-Aralkylamino, N-Alkyl-Aralkylamino, N-Alkyl-Arylamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxyamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-Aroylamino, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-Aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-Aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino-(C₁-

C₈)-alkyl, Amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-Di(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₂₀)-Alkylmercapto, (C₁-C₂₀)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₂₀)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylmercapto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercapto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylsulfamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl-sulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido, wobei die Reste, die einen Arylrest enthalten ihrerseits am Aryl substituiert sein können durch 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe: Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₁₆)-Aralkyl, (C₂-C₁₆)-Alkenyl, (C₂-C₁₂)-Alkinyl, (C₁-C₁₆)-Alkoxy, (C₁-C₁₆)-Alkenyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₈)-Hydroxylalkyl, (C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂-]₁CrH_(21+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCI, (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy carbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyloxy, Cinnamoyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenylcarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinylcarbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy carbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy carbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy carbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy carbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxy carbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinyloxy carbonyloxy, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N,N-Dicyclo-(C₃-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-cycloalkylcarbamoyl, N-((C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-((C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₆)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl,

N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON-(CH₂)_h, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt ein kann und h 3 bis 7 bedeutet,
 5 Carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyloxy, N,N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyloxy, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyloxy, N-(C₆-C₁₆)-Arylcarbamoyloxy, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylcaramoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-((C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy,
 10 Amino, (C₁-C₁₂)-Alkylamino, Di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino, (C₃-C₁₂)-Alkenylamino, (C₃-C₁₂)-Alkinylamino, N-(C₆-C₁₂)-Arylamino, N-(C₇-C₁₁)-Aralkylamino, N-Alkyl-Aralkylamino, N-Alkyl-Arylamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxyamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino,
 15 (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-Aroylamino, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-Aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-Aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino,
 20 (C₁-C₁₂)-Alkanoylaminoo-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylaminoo-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, Amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-Di-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 25 (C₁-C₁₂)-Alkylmercapto, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-Arylmercapto, (C₆-C₁₆)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₆)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl,
 30 eine Kette [CH₂]_o bilden, in welcher eine oder zwei CH₂-Gruppen der gesättigten oder mit einer C = C-Doppelbindung ungesättigten Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR' ersetzt sind, o = 3, 4 oder 5 bedeutet und
 R¹ und R² oder R² und R³
 R¹ Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, wobei
 vorzugsweise die Reste R¹ und R² oder R² und R³ zusammen mit dem sie tragenden Pyridin oder Pyridazin einen 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin-, einen 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin- oder einen 5,6,7,8-Tetrahydrcinnolin-Ring bilden,
 35 R² oder R³ einen carbocyclischen oder einen hetero-cyclischen, 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ring bilden, wobei
 vorzugsweise die Reste R² und R³ zusammen mit dem sie tragenden Pyridin oder Pyridazin folgende ggf. substituierte heterocyclischen Ringsysteme bilden:
 Thienopyridine,
 Furanopyridine,
 Pyridopyridine,
 Pyrimidinopyridine,
 Imidazopyridine,
 Thiazolopyridine,
 40 Oxazolopyridine und
 Chinoline,
 45 wobei Chinoline vorzugsweise der Formel 1a genügen
 50
 55



und die Substituenten R¹³ bis R¹⁶ jeweils unabhängig voneinander in der Bedeutung von R¹, R² und R³ stehen,

15 R⁴ Wasserstoff bedeutet, und

f = 1 bis 8,

g = 0,1 bis (2f + 1),

x = 0 bis 3 und

h = 3 bis 6 bedeuten,

20 einschließlich der physiologisch wirksamen Salze, wobei 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid ausgenommen ist.

Unter Aryl wird insbesondere Phenyl und Naphyl, unter Heteroaryl insbesondere Pyridyl, Picolyl oder Thienylmethyl, unter Cycloalkyl vorzugsweise Cyclohexyl und unter Halogen insbesondere Fluor, Chlor und Brom verstanden.

25 Die Erfindung umfaßt weiterhin Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Salzbildung mit basischen Reagenzien kann ein- oder zweifach an den aciden Gruppen der Verbindungen der Formel I, d.h. an den Resten B, R¹, R², R³ und/oder an der aciden phenolischen OH(SH)-Gruppe, insbesondere an den Resten B, R² und der phenolischen OH(SH)-Gruppe erfolgen.

30 Zur Anwendung kommende Reagenzien sind beispielsweise Alkoholate, Hydroxide, Carbonate, Hydrogencarbonate, Hydrogenphosphate, Metallorganyle der Alkali- und Erdalkalielelemente, der Elemente der 3. und 4. Hauptgruppe des Periodensystems und der Elemente der Übergangsmetalle,

Amine, gegebenenfalls 1- bis 3-fach substituiert mit (C₁-C₈)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, Phenyl, Benzyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, welches 1- bis 3-fach substituiert sein kann mit Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy,

35 beispielsweise Tromethan, (Tris-Puffer), 2-Aminoethanol, 3-Aminopropanol, Hydroxylamin, Dimethylhydroxylamin, 2-Methoxy-ethylamin, 3-Ethoxypropylamin, und basische Aminosäuren und -derivate, wie Aminosäureester, Histidin, Arginin und Lysin und deren Derivate, sowie

Arzneimittel, die eine basische Gruppe enthalten, wie beispielsweise ®Amilorid, ®Verapamil und Betablocker.

40 Die Erfindung betrifft weiterhin die Verbindungen, gemäß Formel I, zuzüglich 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid zur Anwendung als Arzneimittel.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel I, in der

Q O oder S,

45 X O,

Y CR³,

m 0 und 1,

A (C₁-C₃)-Alkylen, das gegebenenfalls einfach substituiert ist mit Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₁H_(2l+1-g)F_g oder

50 A -CHR⁵- bedeutet, wobei R⁵ einen der Substituenten des α-C-Atoms einer α-Aminosäure bedeutet, insbesondere einer natürlichen L-Aminosäure und ihres D-Isomeren,

B CO₂H,

R² Wasserstoff, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyl, (C₁-C₂₀)-Alkoxy, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy, Retinyloxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy-(C₁-C₃)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy-(C₁-C₃)-alkyl, Retinyloxy-(C₁-C₃)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₈)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₂₀)-Alkanoyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, (C₆-C₁₂)-Aroyl, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₆)-Aralkyl, -O-[CH₂]_xC₁H_(2l+1-g)F_g, NR'R'', (C₁-C₁₀)-Alkylmercapto, (C₁-C₁₀)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₁₀)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₂)-

Araalkylmercapto, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy carbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy carbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy carbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy carbonyl, Retinyloxy carbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy carbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy carbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkyl carbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkyl carbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl carbamoyl, N,N-Dicyclo(C₃-C₈)-alkyl carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-cycloalkyl carbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl carbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietyl carbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietyl carbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Aryl carbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkyl carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-aryl carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkyl carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl carbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl carbamoyl, CON(CH₂)_n, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl imino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt ein kann und h 3 bis 7 bedeutet,

wobei Aryl in der Weise substituiert ist wie für R¹ und R³ definiert,

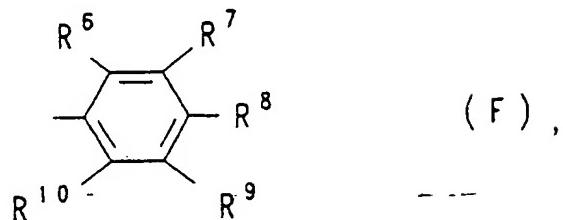
- 20 R¹ und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, -O-[CH₂]_xC₁H_(2i+1-g)Hal_g, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₂-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, NR^YR^Z, (C₁-C₈)-Alkyl mercapto, (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl oder (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Aryl mercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₂)-Araalkyl mercapto, (C₇-C₁₁)-Araalkylsulfinyl, (C₇-C₁₁)-Araalkylsulfonyl, substituiertes (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy bedeutet, wobei ein aromatischer Rest mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₁₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Hydroxy alkyl, (C₁-C₁₆)-Alkoxy, (C₁-C₁₆)-Alkenyloxy, -O-[CH₂]_xC₁H_(2i+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCI, (C₁-C₆)-Alkyl mercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkyl carbamoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkyl carbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkyl carbamoyl, (C₁-C₆)-Alkyl carbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl carbamoyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, NR^YR^Z, Phenyl mercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkyl sulfamoyl oder N,N-Di-(C₁-C₄)-alkyl sulfamoyl trägt, oder gegebenenfalls bis zu 3 der vorstehend genannten gleichen oder verschiedenen Substituenten trägt und zwei benachbarte C-Atome des Aralkyloxyrestes gemeinsam eine Kette -[CH₂]_o und/oder -CH=CH-CH=CH- tragen, wobei eine CH₂-Gruppe der Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR' ersetzt ist,
- 30 40 45 50 R¹ und R² oder R² und R³ eine Kette [CH₂]_o bilden, wobei o = 3, 4 oder 5 bedeutet, oder zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolin-Ring bilden, wobei
- 55 R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkenyl, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl; wobei Phenyl gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder (C₁-C₅)-Alkoxy substituiert ist, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, -O-[CH₂]_xC₁H_(2i+1-g), F_g oder einen Rest der Formel D bedeutet

OZ (D),

wobei Z für $[CH_2]_v-[O]_w-[CH_2]_t-E$ steht,
worin E einen substituierten Phenylrest der Formel F

5

10



15

oder einen substituierten Heteroaryl-Rest oder einen substituierten (C_3-C_8)-Cycloalkylrest bedeutet,
wobei

20

$v = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$ $w = 0, 1$ und $t = 0, 1, 2, 3$, mit der Einschränkung, daß $v \neq 0$ ist, falls $w = 1$ ist bedeutet und R^6, R^7, R^8, R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_1-C_6)-Alkoxy, $-O-[CH_2]_xCH_2H_{(2t+1-g)}$, $-OCF_2Cl$, $-O-CF_2-CHFCI$, (C_1-C_6)-Alkylmercapto, (C_1-C_6)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_6)-Alkoxy-(C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-Alkoxy-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-Alkylsulfinyl, (C_1-C_6)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_8)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C_1-C_8)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C_1-C_8)-alkylcarbamoyl, gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl und (C_1-C_6)-Alkoxy-substituiertes (C_7-C_{11})-Aralkylcarbamoyl, N-(C_3-C_8)-Cycloalkylcarbamoyl, N-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkylcarbamoyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, NR'R'', wie Amino, Anilino, N-Methylanilino, Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C_1-C_8)-Alkylsulfamoyl oder N,N-Di-(C_1-C_8)-alkylsulfamoyl bedeuten, oder zwei benachbarte Substituenten gemeinsam eine Kette $-[CH_2]_n$ oder $-CH=CH-CH=CH-$ bedeuten, wobei eine CH₂-Gruppe der Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR' ersetzt ist,

30

falls R^1 und/oder R^3 in der Bedeutung von (C_6-C_{12})-Aryloxy, (C_7-C_{11})-Aralkyloxy, (C_6-C_{12})-Aryloxy-(C_1-C_6)-alkoxy, (C_7-C_{11})-Aralkoxy-(C_1-C_6)-alkoxy

35

oder einem entsprechenden endständige Cycloalkyl-Gruppen enthaltenden Rest stehen, so bedeutet dieser Rest vorzugsweise einen Rest der Formel D

OZ (D),

wobei Z für $[CH_2]_v-[O]_w-[CH_2]_t-E$ steht,

45 falls R^1 und/oder R^3 in der Bedeutung von (C_7-C_{11})-Aralkyl, (C_6-C_{12})-Aryloxy-(C_1-C_6)-alkyl, (C_7-C_{11})-Aralkoxy-(C_1-C_6)-alkyl oder einem entsprechenden endständige Cycloalkyl-Gruppen enthaltenden Rest stehen, so bedeutet dieser Rest vorzugsweise einen Rest der Formel Z, wobei Z in der obigen Bedeutung steht, aber $v \neq 0$ ist, und

50 R^4 Wasserstoff,
 R^Y und R^Z gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_6-C_{12})-Aryl, (C_1-C_{10})-Alkyl, (C_3-C_{10})-Cycloalkyl, (C_1-C_8)-Alkoxy-(C_1-C_8)-alkyl, (C_7-C_{12})-Aralkoxy-(C_1-C_8)-alkyl, (C_6-C_{12})-Aryloxy-(C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_{10})-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C_7-C_{16})-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C_6-C_{12})-Aroyl bedeuten, oder

55 R^Y und R^Z gemeinsam für $-[CH_2]_n-$ stehen, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C_1-C_4)-Alkanoylimino oder N-(C_1-C_4)-Alkoxy carbonylimino ersetzt sein kann, und

- f 1 bis 8,
- g 0,1 bis (2f + 1),
- h 3 bis 6,

x 0 bis 3, und
n 3 oder 4 ist,

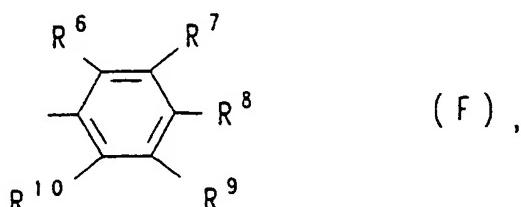
einschließlich der physiologisch wirksamen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der

- 5 Q O oder S,
X O,
Y CR³,
m 0,
A eine (C₁-C₂)-Alkylengruppe,
10 B CO₂H,
R² Wasserstoff, Brom, Chlor, Cyano, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxymethyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyloxymethyl, (C₂-C₁₈)-Alkinyloxymethyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl)carbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Phenylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₂)-Phenylalkylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)phenylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(C₇-C₁₂)-phenylalkylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy carbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxycarbonyl, Retinyloxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Phenoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Benzyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, wobei ein Phenylrest in der Weise substituiert ist wie für R¹ und R³ definiert und einer der Reste
20 R¹ oder R³ Wasserstoff und der andere einen Rest aus der Reihe Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-(C₁-C₄)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, -O-[CH₂]_x-C_tH_(2t+1-g)F_g, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, substituiertes (C₆-C₁₂)-Phenoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy, (C₆-C₁₂)-Phenoxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₇-C₁₁)-Phenylalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, Phenoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, Phenoxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl bedeutet, wobei ein aromatischer Rest mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Reihe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxymethyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, substituiert ist und
30 R⁴ Wasserstoff bedeutet, und falls R¹ oder R³ in der Bedeutung von (C₆-C₁₂)-Phenoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy, (C₆-C₁₂)-Phenoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-(C₁-C₄)-alkoxy steht, dieser Rest im speziellen einen Rest der Formel D bedeutet
35 40 OZ (D),

in der Z-[CH₂]_v-[O]_w-[CH₂]_t-E, bedeutet,
wobei E einen substituierten Phenylrest der Formel F

45



- 55 oder einen (C₃-C₈)-Cycloalkylrest bedeutet, wobei v = 0, 1, 2, 3, w = 0, 1 und t = 0, 1 sein kann, mit der Einschränkung, daß v ungleich 0 ist, falls w = 1 ist, und worin R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano,

Trifluormethyl, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, $-O-[CH_2]_x C_1 H_{(2l+1-g)} F_g$, $N-(C_1-C_6)$ -Alkylcarbamoyl, N,N -Di- (C_1-C_6) -alkylcarbamoyl, $N-(C_3-C_8)$ -Cycloalkylcarbamoyl, gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl und (C_1-C_6)-Alkoxy substituiertes (C_7-C_{11})-Phenylalkylcarbamoyl bedeuten, oder falls R^1 oder R^3 in der Bedeutung von Phenyl, Phenoxy-(C_1-C_6)-alkyl, (C_7-C_{11})-Phenylalkyl, (C_7-C_{11})-Phenylalkyloxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_5-C_6)-Cycloalkyl, (C_5-C_6)-Cycloalkyl-(C_1-C_6)-alkyl, (C_5-C_6)-Cycloalkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_5-C_6)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_2)-alkyl, (C_5-C_6)-Cycloalkoxy-(C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_2)-alkyl, steht, dieser Rest im speziellen einen Rest der Formel Z bedeutet, worin

- 10 $v = 1, 2, 3$ und $4, w = 0$ und $t = 0$ oder
 10 $v = 1, 2, 3$ und $4, w = 1$ und $t = 0$ oder
 10 $v = 1, 2, 3$ und $4, w = 1, t = 1$

sind.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der

- | | |
|-------------------------------|--|
| Q | O, S, bevorzugt O. |
| X | O, |
| Y | CR^3 , |
| m | 0, |
| A | eine $-CH_2$ -Gruppe, |
| B | $-CO_2H$, |
| 20 R^1 | Wasserstoff, |
| R^2 und R^3 | zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolinring bilden, wobei |
| R^{13}, R^{15} und R^{16} | Wasserstoff, |
| R^{14} | Wasserstoff, (C_1-C_{12})-Alkyl, (C_1-C_{12})-Alkenyl, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, (C_1-C_{12})-Alkylsulfonyl, (C_1-C_{12})-Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl; wobei |
| 25 | Phenyl gegebenenfalls einfach mit Fluor, Chlor oder (C_1-C_5)-Alkoxy substituiert ist, (C_1-C_{10})-Alkoxy, $-O-[CH_2]_x C_1 H_{(2l+1-g)}$, F_g , Benzyloxy, im Phenylring gegebenenfalls einfach substituiert mit Fluor, Chlor oder (C_1-C_5)-Alkoxy und |
| R^4 | Wasserstoff bedeutet, einschließlich der physiologisch wirksamen Salze. |

In höchstem Maß bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der

- | | |
|-----------|---|
| 30 Q | O, |
| X | O, |
| Y | CR^3 , |
| m | 0, |
| A | eine $-CH_2$ -Gruppe, |
| B | CO_2H , |
| 35 R^1 | Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkoxy, (C_5-C_6)-Cycloalkyloxy, (C_5-C_6)-Cycloalkyl-(C_1-C_2)-alkoxy, $-O-[CH_2]_x C_1 H_{(2l+1-g)} F_g$, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkoxy, substituiertes Phenoxy, substituiertes Benzyloxy bedeutet, wobei der Phenylrest mit einem Substituenten aus der Reihe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert ist und |

- 40 R^2, R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten, einschließlich der physiologisch wirksamen Salze.

In höchstem Maße bevorzugt ist weiterhin die Verbindung der Formel I, in der

- | | |
|-----------|--------------------------------|
| Q | S, |
| X | O, |
| Y | CR^3 , |
| 45 m | 0, |
| A | eine $-CH_2$ -Gruppe bedeutet, |
| B | $-CO_2H$, |
| R^1 | Wasserstoff und |

R^2, R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten.

- 50 In höchstem Maße bevorzugt ist weiterhin die Verbindung der Formel I, in der

- | | |
|-----------|--------------------------------|
| Q | O, |
| X | O, |
| Y | CR^3 , |
| m | 0, |
| 55 A | eine $-CH_2$ -Gruppe bedeutet, |
| B | $-CO_2H$, |
| R^1 | Wasserstoff und |

R^2 und R^3 zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolin-Ring bilden und

R⁴ Wasserstoff bedeutet.

Die Erfindung umfaßt weiterhin Prodrugs zu den Verbindungen der Formel (I), die eine Hemmung der Kollagenbiosynthese in vivo durch Freisetzung von Verbindungen der Formel I oder deren Salzen bewirken.

Schließlich umfaßt die Erfindung auch Prodrugs, die in vivo durch Freisetzung von Verbindungen der

5 Formel I oder deren Salzen eine inhibitorische Wirkung auf die Prolyl-4-hydroxylase bewirken.

Prodrug-Gruppierungen sind chemische Gruppen, die in vivo

- zur Carboxylatgruppe der Verbindungen der Formel I umgewandelt werden und/oder
- vom Amid-N-Atom abgespalten werden können und/oder
- zu einem Pyridinring umgewandelt werden können.

10 Die in Betracht kommenden Prodrug-Gruppen sind dem Fachmann bekannt.

Insbesondere sind folgende Prodrug-Gruppierungen genannt:

für die Carboxylatgruppe Ester-, Amid-, Hydroxymethyl- und Aldehydgruppen und deren Abkömmlinge, für das Pyridin-N-Atom N-Oxide und N-Alkylderivate und für den Pyridinring 1,4-Dihydro- und Tetrahydropyridin-Derivate.

15 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze zur Inhibierung der Kollagenbiosynthese.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze zur Hemmung der Prolyl-4-hydroxylase.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die

20 physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen der Leber, der Lunge und der Haut.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Verwendung als

25 Arzneimittel.

Insbesondere betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I zur Anwendung als Fibrosuppressiva.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

I.

Die Herstellung der Verbindungen der Formeln I und I', in denen

30 X = 0

A - B = -(CH₂)₁₋₄-CO₂H und

m = 0 und '1 bedeuten, erfolgt, indem

i1.) Pyridin-2-carbonsäuren der Formel II (R¹¹ = H) mit den Aminoestern der Formel III zu den Amidestern der Formel IV umgesetzt werden, oder

35 i2.) Pyridin-2-carbonsäureester der Formel II (R¹¹ = niedrig Alkyl) unter den Bedingungen der Aminolyse zu den Verbindungen der Formel IV umgesetzt werden;

ii) die Verbindungen der Formeln I und V aus ihren Estern der Formel IV freigesetzt werden; und

iii) die Verbindungen der Formeln IV, V oder I mit einem Oxidationsmittel zu den Pyridin-N-oxiden der Formeln I' und VI oxidiert werden und die Verbindungen IV gegebenenfalls anschließend zu den Pyridin-N-oxiden der Formel I' verseift werden.

40 Die Umsetzungen i1); i2) und ii) können mit Verbindungen, in denen R¹¹ = H bedeutet oder mit Verbindungen, in denen R¹¹ eine O-Schutzgruppe bedeutet, durchgeführt werden.

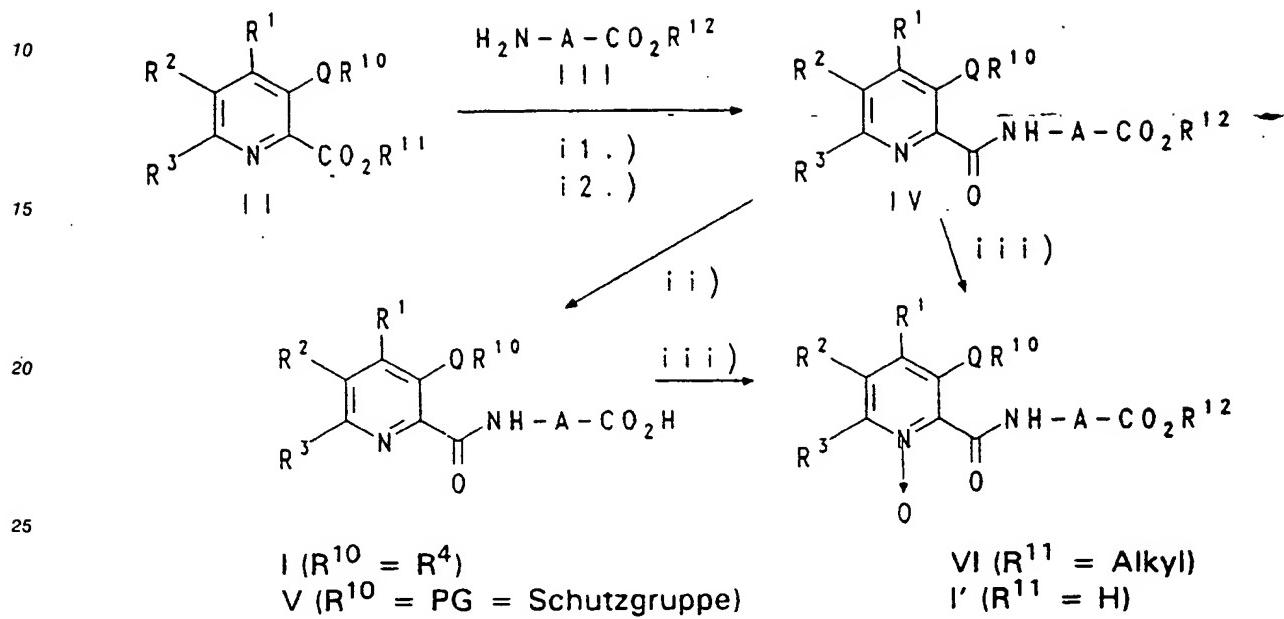
Geeignete Schutzgruppen, wie sie dem Fachmann geläufig sind, sind beispielsweise Methyl, Ethyl, MEM, MOM, Benzyl, 4-MeO-benzyl oder 3,4-Dimethoxybenzyl.

45 Weitere Schutzgruppen und die Bedingungen ihrer Abspaltung (Überführung von Verbindungen der Formel V in Verbindungen der Formel I sind von Theodoro W. Greene, Peter G.M. Wuts, in Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition 1991, John Wiley, Kapitel 2 und 3 beschrieben.

Schema 1



Q = O, S



30 R¹⁰ = R⁴ oder PG (Protecting Group)

R¹¹ = H, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl

R¹² = H, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl

35 Geeignete Verfahren zur Amidbildung (Umsetzung ii) sind die Methoden der Carboxylaktivierung und die aus der Peptidchemie bekannten Kondensationsreaktionen.

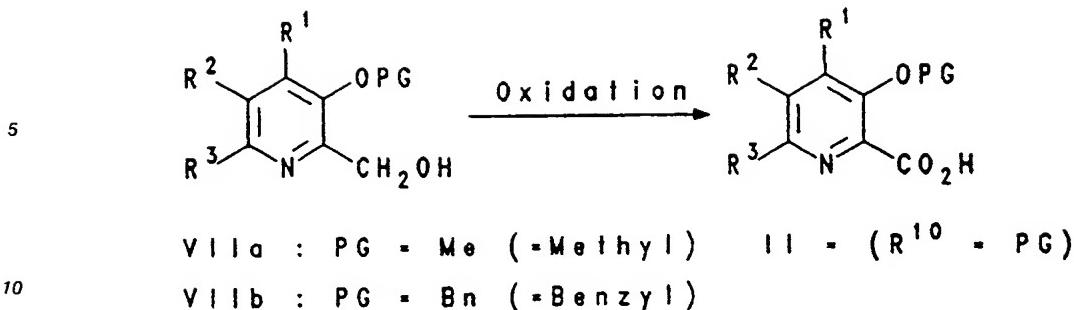
An Reagenzien zur Carbonsäureaktivierung können die dem Fachmann bekannten Substanzen, wie Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Pivaloylchlorid, Chlorameisensäureester-Derivate oder N,N'-Carbonyldimidazol 40 Verwendung finden. Die aktivierten Derivate der Verbindungen der Formel II werden nach Herstellung *in situ* mit den Amidderrivaten der Formel III umgesetzt.

Ein geeignetes Kondensationsmittel ist beispielsweise die Kombination von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und N-Ethylmorpholin.

Geeignete Lösungsmittel sind Dichlormethan, Tetrachlormethan, Butylacetat, Ethylacetat, Toluol, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Nitromethan und/oder Pyridin.

3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure kann käuflich erworben werden. 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure ist aus Roczniki Chemji 1932, 493 bekannt.

Zur Herstellung von in 4-Position (R¹) substituierten Derivaten (Q = 0) können die aus EP-A-0 304 732, 50 EP-A-0 321 385 und EP-A-0 208 452 bekannten 2-Hydroxymethylpyridine der Formel VIIa als Zwischenprodukte Verwendung finden.



Wie dort beschrieben, werden in analoger Weise auch die 3-O-Benzyllderivate der Formel VIIb erhalten.

Die Verbindungen der Formeln VIIa und VIIb wurden mit einem Oxidationsmittel, vorzugsweise mit KMnO₄ in wäßrigem alkalischen Milieu, zu den Pyridin-2-carbonsäurederivaten der Formel II (R¹⁰ = PG) umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel I sind Inhibitoren der Prolyl-4-hydroxylase. Die Hemmung dieses Enzyms wurde, wie von Kaule und Günzler in Annal. Biochem. 184, 291 bis 297 (1990) beschrieben, bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I besitzen weiterhin wertvolle pharmakologische Eigenschaften und zeigen insbesondere antifibrotische Wirksamkeit.

Die antifibrotische Wirkung kann im Modell der Tetrachlorkohlenstoff-induzierten Leberfibrose bestimmt werden. Dazu werden Ratten mit CCl₄ (1 ml/kg) - gelöst in Olivenöl - zweimal wöchentlich behandelt. Die Prüfsubstanz wird täglich, gegebenenfalls sogar zweimal täglich per os oder intraperitoneal - gelöst in einem geeigneten verträglichen Lösungsmittel - verabreicht. Das Ausmaß der Leberfibrose wird histologisch bestimmt und der Anteil Kollagen in der Leber per Hydroxyprolinbestimmung - wie bei Kivirikko et al. (Anal. Biochem. 19, 249 f. (1967)) beschrieben - analysiert. Die Aktivität der Fibrogenese kann durch radioimmunologische Bestimmung von Kollagenfragmenten und Prokollagenpeptiden im Serum bestimmt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in diesem Modell in Konzentration 1 bis 100 mg/kg wirksam.

Die Aktivität der Fibrogenese kann durch radioimmunologische Bestimmung des N-terminalen Propeptides des Kollagen Typ-III oder der N- bzw. C-terminalen Quervernetzungsdomäne des Kollagen-Typ-IV (7s-Kollagen bzw. Typ-IV-Kollagen NC₁) im Serum bestimmt werden.

Zu diesem Zweck wurden die Hydroxyprolin-, Prokollagen-III-Peptid-, 7s-Kollagen- und Typ-IV-Kollagen-NC-Konzentrationen in der Leber von

- a) un behandelten Ratten (Kontrolle)
- 35 b) Ratten, denen Tetrachlorkohlenstoff verabreicht wurden (CCl₄-Kontrolle)
- c) Ratten, denen zunächst CCl₄ und anschließend eine erfindungsgemäße Verbindung verabreicht wurde gemessen (diese Testmethode wird beschrieben von Rouiller, C., experimental toxic injury of the liver; in The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, 5. 335 bis 476, New York, Academic Press, 1964).

Weiterhin kann eine Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen in folgenden Systemen nachgewiesen werden.

Hemmung der hepatischen Prolyl-4-hydroxylase in vivo:

Dieses Modell dient zum Nachweis der akuten Hemmung der Prolyl-4-hydroxylase in vivo. Dazu werden Ratten beiderlei Geschlechts (gesund bzw. mit induzierter Leberfibrose) die Prüfsubstanz bzw. das entsprechende Vehikel appliziert (intraperitoneal, intravenös, per os) und nach Substanzgabe ¹⁴C-L-Prolin (250 µCi/kg Körpergewicht) intraperitoneal verabreicht. Danach erfolgt erneut eine intraperitoneale Applikation von ¹⁴C-L-Prolin (250 µCi/kg Körpergewicht). Schließlich werden die Tiere unter Pentobarbitalnarkose entblutet und die Leber entnommen. Die Aufreinigung des hepatischen Kollagens durch Pepsinverdau und fraktionierte Ammoniumsulfatfällung erfolgte entsprechend publizierten Protokollen (Ref. 1, 2). Das gereinigte Leberkollagen wurde hydrolysiert und der Gehalt an ¹⁴C-Hydroxyprolin und ¹⁴C-Prolin durch Aminosäureanalyse mittels Ionenaustauschchromatografie bestimmt. Eine Hemmung der Prolyl-4-hydroxylase ergibt sich aus einer Absenkung des Quotienten ¹⁴C-Hydroxyprolin/[¹⁴C-Hydroxyprolin + ¹⁴C-Prolin]. Als Referenzsubstanz wird 2,2'-Dipyridyl verwendet. (Ref. 1: Chojkier, M. 1986. Hepatocyte collagen production in vivo in normal rats. J. Clin. Invest. 78: 333-339 und Ref. 2: Ogata I., et al. 1991. Minor contribution of hepatocytes to collagen production in normal and early fibrotic livers. Hepatology 14: 361-367).

Hemmung der Prolyl-4-hydroxylase in Zellkulturen:

Für die Testung von Prolyl-4-hydroxylasehemmstoffen in Zellkulturen werden folgende Zelltypen verwendet: Normale humane Hautfibroblasten (Normal human fibroblasts, NHDF), Rattenleber-Epithelzellen (rat liver epithelial cells, Ref. 1) und primäre Fettspeicherzellen aus der Rattenleber (fat storing cells, Ref. 2). Dazu

werden die Zellen in Gegenwart von Hemmstoffen kultiviert. Gleichzeitig wird das in dieser Zeit neu synthetisierte Kollagen durch $4\text{-}^3\text{H-L-Prolin}$ und $^{14}\text{C-Prolin}$ metabolisch markiert.

Der Einfluß der Testsubstanzen auf den Hydroxylierungsgrad des Kollagens wird anschließend entsprechend der Methode von Chojkier et al (Ref. 3) bestimmt.

- 5 Als Referenzsubstanz wird 2,2'-Dipyridyl eingesetzt. (1.: Schrode, W., Mecke, D., Gebhard, R. 1990. Induction of glutamine synthetase in periportal hepatocytes by co-cultivation with a liver epithelial cell line. Eur. J. Cell. Biol. 53: 35-41, 2. Blomhoff, R., Berg T. 1990. Isolation and cultivation of rat liver stellate cells. Methods Enzymol. 190: 59-71 und 3.: Chojkier, M. Peterkofsky, B. Bateman, J. 1980. A new method for determining the extent of proline hydroxylation by measuring changes in the ration of [$4\text{-}^3\text{H}:\text{[}^{14}\text{C] proline}$ in collagenase digests. Anal. Biochem. 108: 385-393).

Die Verbindungen der Formel I können als Medikamente in Form von pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie gegebenenfalls mit verträglichen pharmazeutischen Trägern enthalten. Die Verbindungen können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche diese Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale, percutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Träger, wie z.B. Wasser, Gummi arabicum, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline usw. enthalten.

15 Sie können zu diesem Zweck oral in Dosen von 0,1 bis 25 mg/kg/Tag, vorzugsweise 1 bis 5 mg/kg/Tag oder parenteral in Dosen von 0,01 bis 5 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01 bis 2,5 mg/kg/Tag, insbesondere 0,5 bis 1,0 mg/kg/Tag, appliziert werden. Die Dosierung kann in schweren Fällen auch erhöht werden. In vielen Fällen genügen jedoch auch geringere Dosen. Diese Angaben beziehen sich auf einen Erwachsenen von etwa 75 kg Gewicht.

20 Unter den im folgenden beschriebenen Beispielen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als substituierte heterocyclische Carbonsäure-glycylamide, vorzugsweise als Pyridin-2-carbonsäure-glycylamide, bezeichnet.

Unter dieser Bezeichnungsweise werden substituierte Pyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amide verstanden.

Die Klassifizierung als substituierte N-(Pyridyl-2-carbonyl)glycine ist eine weitere Möglichkeit.

Beispiel 1

30 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäureglycylamid

a) 3-Benzylxy-pyridin-1-carbonsäure

Zu 1,76 g (44 mmol) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) in 35 ml wasserfreiem N-N-Dimethylformamid gab man bei 25°C 2,78 g (20 mmol) 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure. Man rührte 1 Stunde bei 25°C , gab 5,06 ml (44 mmol) Benzylchlorid hinzu, erhitzte 2 Stunden zum Sieden, kühlte auf 25°C , engte im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Diethylether auf, extrahierte zweimal mit Wasser, mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen und Einengen im Vakuum der organischen Phase wurde das braune Rohprodukt mit n-Heptan/Ethylacetat (1:1) an Kieselgel chromatographiert. Die so erhaltenen 2,46 g (17 mmol) des Benzylesters wurden in Tetrahydrofuran/Methanol (2:1) mit 17 ml (17 mmol) 1N Natronlauge versetzt. Nach 48 Stunden bei 25°C gab man Zitronensäure zu, engte im Vakuum ein und chromatographierte mit Ethylacetat/Methanol (1:1) an Kieselgel. Man erhielt 1,38 g Produkt in Form blaßgelber Kristalle, Fp. 64-66 °C.

b) 2-Benzylxy-pyridin-2-carbonsäure-(glycylmethylester)amid

45 1,38 g (6 mmol) der vorstehenden Carbonsäure wurden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 0°C 30 Minuten mit 1,7 ml (12,1 mmol) Triethylamin gerührt. Dann gab man 0,81 ml (66 mmol) Pivaloylchlorid zu, rührte 3 Stunden bei 0°C , gab 0,92 g (6,6 mmol) Glycinmethylester-Hydrochlorid und 0,85 ml (6 mmol) Triethylamin zu, rührte 1 Stunde bei 0°C , erwärmte auf 20°C , engte im Vakuum ein, nahm den Rückstand in 100 ml Ethylacetat auf, extrahierte mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung, engte nach dem Trocknen im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Flash-Chromatographie mit Ethylacetat/Methanol (10:1) an Kieselgel. Man erhielt 1,02 g blaß rosa gefärbtes Öl.

c) 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-(glycylmethylester)amid

50 1,02 g (3,4 mmol) des vorstehenden Benzylesters wurden in 50 ml Methanol gelöst, mit 50 mg Pd/C (10 % Pd) versetzt und in einer Schüttelente hydriert bis keine Wasseraufnahme mehr erfolgte (Ausnahme ca. 60 ml Wasserstoff). Man filtrierte über Celite, engte im Vakuum ein, reinigte den Rückstand durch Flash-Chromatographie mit Ethylacetat/n-Heptan (3:1) an Kieselgel und erhielt 580 mg farblos kristallines Produkt, Fp. 59-61 °C.

d) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem 0,45 g (2,1 mmol) des vorstehenden Methylesters in 15 ml Tetrahydrofuran/Methanol (21:1) gelöst und mit 5 ml 1 N wäßriger Natronlauge versetzt wurden. Man rührte 24 Stunden bei 20 °C, engte im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Wasser auf und säuerte mit 2N Salzsäure auf pH 3-4 an. Hierbei kristallisierte das Produkt in Form farbloser Kristalle, die nach Absaugen in der IR-Trocknungsapparatur von Wasserresten befreit wurden. Man erhielt 185 mg der Titelverbindung, Fp. 182-174 °C.

Beispiel 2

3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-(β -alanyl)amid

a) 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-(β -alanyl)methylester)amid

2,78 g (20 mmol) 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure wurden in 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert, mit 2,72 g (20 mmol) β -Alaninmethylester-Hydrochlorid, 2,55 ml (20 mmol) N-Ethylmorpholin und 5,41 g (40 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol versetzt, auf 0 °C abgekühlt und mit 4,33 g (21 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Dann wurden 70 Minuten bei 0 °C und 60 Minuten bei 20 °C gerührt, der ausfallende Feststoff abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt, in 100 ml Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet, eingeengt und der Rückstand mit Ethylacetat/Methanol (5:1) an Kieselgel gereinigt, 1,24 farbloses Öl.

b) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem 1,2 g (5,4 mmol) des vorstehenden Methylesters in 100 ml Ethanol/Tetrahydrofuran (1:1) mit 10 ml 1N wäßriger Natronlauge 5 Stunden bei 20 °C verseift wurden. Man engte im Vakuum ein, nahm in Wasser auf, extrahierte dreimal mit je 25 ml Dichlormethan. Die wäßrige Phase wurde auf pH 2 angesäuert, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Wasser und mit kaltem Diethylether gewaschen. Man erhielt 0,6 g der Titelverbindung, Fp. 206 °C (Zers.).

Beispiel 3

3-Hydroxy-4-methoxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

a) 3-Benzylxy-4-hydroxy-2-methylpyridin

200 g (1,6 mol) 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyranon (Maltol) wurden 1 Stunde in 800 ml 2N Natronlauge (1,6 mol) gelöst und mit einer Lösung von 343 g (237 ml, 2,0 mol) Benzylbromid in 250 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die DC-Kontrolle zeigte nach 15 Minuten ca. 25 % Umsatz. Dann wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 60 °C gerührt, 12 Stunden bei 20 °C stehen lassen, die obere Phase abgetrennt, die untere mit Diethylether extrahiert und die organischen Phasen gemeinsam im Vakuum eingeengt. Zu dem erhaltenen Eindampf-Rückstand gab man 1 l konzentrierten wäßrigen Ammoniak und 500 ml 1,4-Dioxan und erwärmt auf dem Dampfbad. Nach jeweils 60 Minuten gab man sechsmal je 250 ml Ammoniaklösung nach. Nach 8 Stunden zeigte die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Nach dem Abkühlen wurde die untere braune Phase abgetrennt, das Produkt durch Zugabe von Ethylacetat zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet.

Man erhielt 230 g Produkt, Fp. 165-167 °C. Aus der wäßrigen Mutterlauge konnten weitere 45 g Produkt erhalten werden.

b) 3-Benzylxy-4-chlor-2-methylpyridin-1-oxid

21 g (0,098 mol) 3-Benzylxy-4-hydroxy-2-methylpyridin wurden unter Rühren bei 25 °C in 200 ml Phosphoroxychlorid eingetragen und 7 Stunden rückfließend erhitzt. Anschließend wurde Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand portionsweise in 1 l Wasser eingetragen, von wenig Ungelöstem abgetrennt, die wäßrige Phase dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt, mit Diethylether behandelt, 1 g kristallines Produkt (als Hydrochlorid) abgesaugt, Fp. 148-150 °C und 10 g (43 mmol) öliges Produkt isoliert. Dieses wurde in 100 ml Dichlormethan gelöst, bei 25 °C unter Rühren portionsweise 12,5 3-Chlorperbenzoësäure (50 mmol) hinzugegeben und 1 Stunde gerührt. Dann leitete man Ammoniak-Gas ein, saugte die ausgefallenen Ammoniumsalze ab, wusch diese mit Dichlormethan, leitete ein zweites Mal Ammoniak-Gas ein, filtrierte von wenig Kristallinem ab, engte im Vakuum ein und behandelte den Rückstand mit Diisopropylether. Man erhielt 8,0 g Produkt.

c) 3-Benzylxy-4-methoxy-2-methylpyridin-1-oxid

8 g (32 mmol) der vorstehenden Verbindung wurden unter Rühren bei 25 °C portionsweise in 200 ml methanolische Natriummethylat-Lösung (aus 0,83 g (36 mmol) Na). Nachdem 2 Stunden rückfließend erhitzt wurde, zeigte die DC-Kontrolle (Ethylacetat/Methanol = 5:1) 20 % Umsatz. Man gab 5,7 ml (32 mmol) 30 %ige NaOMe-Lösung in Methanol hinzu, erhitzte 4 Stunden zum Sieden, fügte die gleiche Menge NaOMe-Lösung noch einmal hinzu und erhitzte weitere 4 Stunden zum Sieden. Nach dem Abkühlen auf 25 °C wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt, dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase getrocknet, eingeengt und der Rück-

stand mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 6,0 g Produkt, Fp. 84-86 °C.

d) 3-Benzloxy-2-hydroxymethyl-4-methoxypyridin

6,0 g (25,5 mmol) des vorstehenden N-Oxids wurden in 20 ml Eisessig gelöst und bei 80 °C unter Rühren tropfenweise mit 30 ml Acetanhydrid versetzt, sodann 1 Stunde bei 90 °C erhitzt. DC-Kontrolle (Ethylacetat/Methanol = 5:1) zeigte 20 % Umsatz. Nach weiteren 30 Minuten bei 120 °C war die Reaktion vollständig. Man kühlte auf 80 °C, versetzte mit 15 ml Methanol, erhitzte 15 Minuten zum Sieden, klärte über Aktivkohle, engte im Vakuum ein, fügte den Rückstand, in wenig Methanol gelöst, zu 200 ml 1,5N methanolischer NaOH.

Nach 1 Stunde wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen, dreimal mit je 150 ml Ethylacetat ausgeschüttet, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Man erhielt 4,4 g öliges Rohprodukt, das weiter umgesetzt wurde.

e) 3-Benzyl-4-methoxypyridin-2-carbonsäure -

4,4 g (18 mmol) der vorstehenden 2-Hydroxymethylverbindung und 1,6 g Kaliumhydroxid wurde in 100 ml Wasser gelöst und unter Rühren in 2 Portionen mit 2,6 g (16,3 mmol) Kaliumpermanganat versetzt. Nach 15 Minuten wurden 1,95 g Kaliumpermanganat hinzugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Ausgefallenes MnO₂ wurde von der heißen Lösung abgesaugt, zweimal mit heißem Wasser nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum auf 50 ml eingeengt und unter Eiskühlung mit konzentriertem HCl auf pH 1 gebracht. Die kristalline Fällung wurde abgesaugt und getrocknet; 4,6 g Produkt, Fp. 224-225 °C.

f) 3-Benzyl-4-methoxypyridin-2-carbonsäure-(glycylethylester)amid

2,6 g (10 mmol) der vorstehenden Pyridin-2-carbonsäure wurden in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan und 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren mit 1,4 g (10 mmol) Glycinethylester-hydrochlorid, 2,8 ml (22 mmol) N-Ethyl-morpholin, 1,5 g (11 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 2,3 g (11 mmol) N-N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 20 Minuten bei 20 °C gerührt. Anschließend wurde von Ungelösten abfiltriert, im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 200 ml Dichlormethan gelöst mit 200 ml gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung gerührt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet, eingeengt und der Rückstand mit Ethylacetat an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 2,0 g öliges Produkt, das unter g) sofort weiter umgesetzt wurde.

g) 3-Hydroxy-4-methoxypyridin-2-carbonsäure(glycylethylester)amid

2,0 g (5,8 mmol) des vorstehenden Benzylethers wurden in 100 ml Tetrahydrofuran/Methanol (1:1) gelöst und mit Pd/C (10 %) in der Schüttelente hydriert. Nachdem 130 ml Wasserstoff aufgenommen worden waren, wurde der Katalysator abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 1,2 g Produkt, Fp. 97-99 °C.

h) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem 0,5 g (1,97 mmol) des vorstehenden Ethylesters unter Rühren in 100 ml 1,5 N methanolische NaOH eingetragen wurden und 30 Minuten bei 20 °C gerührt wurde. Dann wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit konzentriertem HCl auf pH 1 gebracht. Da keine Kristallisation erfolgte, engte man erneut ein, behandelte den Rückstand zweimal mit wasserfreiem Ethanol einmal mit Diethylether, saugte jeweils vom Rückstand ab, destillierte die organischen Lösungsmittel im Vakuum ab und brachte den Rückstand mit Diethylether zur Kristallisation. Man erhielt 160 mg der Titelverbindung, Fp. 270-271 °C.

Beispiel 4

3-Hydroxy-4-methoxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide

Beispiel 5

4-Hexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide

Beispiel 6

4-(3-Ethyloxypropoxy)-3-hydroxy-pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide

Beispiel 7

3-Hydroxy-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide

Beispiel 8

4-Ethyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide

Beispiel 9

4-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide

Beispiel 10

3-Hydroxy-4-propyloxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide

Beispiel 11

3-Hydroxy-4-(2-propyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide

Beispiel 12

3-Hydroxy-4-(2-methylpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide

- Beispiel 13
3-Hydroxy-4-pentyloxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 14
3-Hydroxy-4-(3-methylbutyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 5 Beispiel 15
4-(2-Ethylbutyloxy)-3-dihydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 16
4-(2-Cyclohexylethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 10 Beispiel 17
4-(Cyclohexylmethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 18
4-Cyclohexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 15 Beispiel 19
3-Hydroxy-4-(3-methoxypropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 20
3-Hydroxy-4-(2-phenoxyethoxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 21
4-Benzylxyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 22
4-(4-Chlorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 20 Beispiel 23
4-(4-Fluorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 24
3-Hydroxy-4-(4-trifluormethylbenzyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 25 Beispiel 25
3-Hydroxy-4-(3-trifluormethylbenzyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 26
3-Hydroxy-4-(4-trifluormethoxybenzyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 27
30 4-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 28
4-(3,5-Dichlorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 29
3-Hydroxy-4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 35 Beispiel 30
4-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 31
3-Hydroxy-4-(2,2,3,3-tetrafluorpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 32
40 4-Ethoxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 33
4-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 34
3-Hydroxy-4-propyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- 45 Beispiel 35
3-Hydroxy-4-(2-propyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 36
3-Hydroxy-4-(2-methylpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 37
50 3-Hydroxy-4-pentyloxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 38
3-Hydroxy-4-(3-methylbutyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 39
4-(2-Ethylbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- 55 Beispiel 40
4-(2-Cyclohexylethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 41
4-(Cyclohexylmethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide

- Beispiel 42
4-Cyclohexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 43
3-Hydroxy-4-(3-methoxypropoxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- 5 Beispiel 44
3-Hydroxy-4-(2-phenoxyethoxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 45
4-Benzyl oxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- 10 Beispiel 46
4-(4-Chlorbenzyl oxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 47
4-(4-Fluorbenzyl oxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 48
3-Hydroxy-4-(4-trifluormethylbenzyl oxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- 15 Beispiel 49
3-Hydroxy-4-(3-trifluormethylbenzyl oxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 50
3-Hydroxy-4-(4-trifluormethoxybenzyl oxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 51
20 4-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl oxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 52
4-(3,5-Dichlorbenzyl oxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 53
3-Hydroxy-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- 25 Beispiel 54
3-Hydroxy-4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropoxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 55
4-(2,2,3,3,4,4-Heptafluorbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 56
30 3-Hydroxy-4-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 57
4-Ethoxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanyl amide
- Beispiel 58
4-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanyl amide
- 35 Beispiel 59
3-Hydroxy-4-propyloxypyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanyl amide
- Beispiel 60
3-Hydroxy-4-(2-propyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanyl amide
- Beispiel 61
40 3-Hydroxy-4-(2-methylpropoxy)pyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanyl amide
- Beispiel 62
3-Hydroxy-4-pentyloxypyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanyl amide
- Beispiel 63
3-Hydroxy-4-(3-methylbutyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-leucyl amide
- 45 Beispiel 64
4-(2-Ethylbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-leucyl amide
- Beispiel 65
4-(2-Cyclohexylethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-leucyl amide
- 50 Beispiel 66
4-(Cyclohexylmethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-leucyl amide
- Beispiel 67
4-Cyclohexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-leucyl amide
- Beispiel 68
3-Hydroxy-4-(3-methoxypropoxy)pyridin-2-carbonsäure-L-leucyl amide
- 55 Beispiel 69
3-Hydroxy-4-(2-phenoxyethoxy)pyridin-2-carbonsäure-L-leucyl amide
- Beispiel 70
4-Ethoxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-D-alanyl amide

- Beispiel 71
4-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-D-alanyl amide
- Beispiel 72
3-Hydroxy-4-propyloxypyridin-2-carbonsäure-D-alanyl amide
- 5 Beispiel 73
3-Hydroxy-4-(2-propyloxy)pyridin-2-carbonsäure-D-alanyl amide
- Beispiel 74
3-Hydroxy-4-(2-methylpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-D-phenylalanyl amide
- 10 Beispiel 75
3-Hydroxy-4-pentyloxypyridin-2-carbonsäure-D-phenylalanyl amide
- Beispiel 76
3-Hydroxy-4-(3-methylbutyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-valyl amide
- 15 Beispiel 77
4-(2-Ethylbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-valyl amide
- Beispiel 78
4-(2-Cyclohexylethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-valyl amide
- Beispiel 79
4-(Cyclohexylmethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-seryl amide
- 20 Beispiel 80
4-Cyclohexylmethoxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-norlencyl amide
- Beispiel 81
3-Hydroxy-4-(3-methoxypropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-D-alanyl amide
- Beispiel 82
3-Hydroxy-4-(2-phenoxyethoxy)pyridin-2-carbonsäure-D-alanyl amide
- 25 Beispiel 83
6-Ethyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- Beispiel 84
6-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- Beispiel 85
3-Hydroxy-6-propyloxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- 30 Beispiel 86
3-Hydroxy-6-(2-propyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- Beispiel 87
3-Hydroxy-6-(2-methylpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- 35 Beispiel 88
3-Hydroxy-6-pentyloxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- Beispiel 89
3-Hydroxy-6-(3-methylbutyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- Beispiel 90
6-(2-Ethylbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- 40 Beispiel 91
6-(2-Cyclohexylethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanyl amide
- Beispiel 92
6-(Cyclohexylmethoxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- 45 Beispiel 93
6-Cyclohexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- Beispiel 94
3-Hydroxy-6-(3-methoxypropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- Beispiel 95
3-Hydroxy-6-(2-phenoxyethoxy)pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- 50 Beispiel 96
6-Benzyl oxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- Beispiel 97
6-(4-Chlorobenzyl oxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- 55 Beispiel 98
6-(4-Fluorbenzyl oxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycyl amide
- Beispiel 99
3-Hydroxy-6-(2,2,2-trifluoroethyl oxy)pyridin-2-carbonsäure-glycyl amide

- Beispiel 100
6-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 101
3-Hydroxy-4-morpholinylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 5 Beispiel 102
3-Hydroxy-4-piperidylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 103
3-Hydroxy-4-pyrollidinylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 10 Beispiel 104
4-Dimethylamino-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 105
5-Chlor-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 106
5-Cyano-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 15 Beispiel 107
3-Hydroxy-6-piperidylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 108
3-Hydroxy-6-morpholinylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 109
20 5-Carboxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid
- Beispiel 110
5-((1-Hexyloxy)carbonyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid
- Beispiel 111
N-(3-Hydroxy-1-oxypyridin-2-carbonyl)glycin
- 25 a) N-(3-Hydroxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester
3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure (6,96 g, 50 mmol), 6,28 g Glycinmethylester Hydrochlorid, 6,4 ml N-Ethylmorpholin und 13,53 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol wurden in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und bei 0 °C mit einer Lösung von 10,83 g DCC (= N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid) in 50 ml Dichlormethan versetzt. Nach 12 Stunden wurde filtriert und das Filtrat mit Wasser und gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Trocknen und Einengen ergab 7,33 g (70 %) N-(3-Hydroxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester, Fp. 59-61 °C (Ethylacetat/Heptan), vgl. auch Beispiel 1c).
- b) N-(3-Hydroxy-1-oxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester
N-(3-Hydroxy-2-carbonyl)glycinmethylester (7,33 g, 34,9 mmol), wurden in 200 ml Dichlormethan gelöst und mit 12,42 g (72 mmol) m-Chlorperbenzoësäure versetzt. Nach 24 Stunden filtrierte man ab. Das Filtrat wurde mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen und eingeengt. Chromatographie des Rückstandes mit Ethylacetat/Heptan (3:1) lieferte 0,8 g (10 %) N-(3-Hydroxy-1-oxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester in Form von farblosen Kristallen; Fp. 126-128 °C.
- 35 c) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem N-(3-Hydroxy-1-oxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester (0,2 g, 0,9 mmol) in 5 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Ethanol gelöst und mit 1,5 ml 1N wäßriger Natronlauge versetzt wurden. Nach 4 Stunden engte man im Vakuum ein, nahm den Rückstand in 10 Wasser auf und extrahierte die organische Phase mit Dichlormethan. Die wäßrige Phase wurde mit Salzsäure vorsichtig auf pH 3 angesäuert und gekühlt. Hierbei fiel die Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen an (0,078 g, 42 %). Fp. 186 °C (aus wäßriger Salzsäure).
- Beispiel 112
45 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid
- a) 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure
wurde hergestellt nach E. Sucharda, Cz. Troszkiewiczówna, Roczniki Chemii 1932, 493.
- b) 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure-N-((methoxycarbonyl)methyl)amid
1,69 g 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure wurden in 20 ml DMF gelöst und unter Röhren bei Raumtemperatur nacheinander 7,5 ml N-Ethylmorpholin, 1,7 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 5 g N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)-carbodiimid-methyl-p-toluolsulfonat und 4,3 g Glycinmethylester-Hydrochlorid zugegeben. Nach 12-stündigem Röhren wurde das Gemisch zwischen gesätt. wäßriger Ammoniumchloridlösung und Dichlormethan verteilt, die organische Phase getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Ethylacetat/Heptan) gereinigt; Ausbeute 0,65 g farblose Kristalle vom Fp. 178-179 °C (Ethylacetat/Heptan).
- c) 226 mg der vorstehenden Verbindung wurden in 20 ml 1,4-Dioxan gelöst und 1,1 ml 1M wäßrige LiOH-Lösung zugegeben. Nach mehrstündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde mit Essigsäure angesäuert, mit Dichlormethan mehrfach extrahiert, die organischen Phasen getrocknet und einge-

dampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Ethylacetat/Essigsäure) gereinigt. Ausbeute 25 mg farblose Kristalle, Fp. 252-254 °C (aus 2-Propanol).

Beispiel 113

3-Hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid

- 5 a) 3-(2-Nitrobenzoyl)acetylaceton wurde aus Acetylaceton und 2-Nitrobenzoylchlorid erhalten, Fp. 69 °C; vgl. J. Prakt. Chem. 1987, 329, S. 1063, 29 % Ausbeute.
b) 2-Acetyl-3-hydroxychinolin wurde aus dem Produkt a) unter basischen Bedingungen (KOH/Wasser, Smiles-Umlagerung) erhalten, Fp. 105 °C; vgl. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1975, 782; 53 % Ausbeute.
10 c) 2-Acetyl-3-benzyloxychinolin wurde aus dem Produkt b) mit Benzylbromid (Pottasche/Aceton) erhalten, 52 % Ausbeute.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,89 (s, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 7,38 (m, 3 H), 7,58 (m, 5 H), 7,70 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H).
d) 3-Benzyloxychinolin-2-carbonsäure wurde aus dem Produkt c) mit Kaliumhypochlorit (Dioxan/Wasser) erhalten, öliges Rohprodukt, 47 % Ausbeute,
15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,40 (s, 2 H), 7,40 (m, 3 H), 7,63 (m, 4 H), 7,75 (m, 2 H), 8,07 (m, 1 H).
e) 3-Benzyloxychinolin-2-carbonsäure-N-((benzyloxycarbonyl)methyl)amid wurde aus dem Produkt d) mit Triethylamin/Chlorameisensäureethylester (gemischte Anhydrid-Methode) und Glycinbenzylester-Tosylat erhalten, öliges Rohprodukt, 64 % Ausbeute,
20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,40 (d, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,10 bis 7,75 (m, 14 H), 8,10 (m, 1 H), 7,28 (t, 1 H).
f) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem das Produkt e) in Methanol mit Pd/C (10 %) in der Schüttelente hydriert wurde, Fp. 191 °C (aus wäßriger Salzsäure), 40 % Ausbeute.

Die folgenden Beispiele wurden analog Beispiel 113 hergestellt:

25 Beispiel 114

N-(3-Hydroxy-6-methoxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 115

N-(6-Ethoxy-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 116

30 N-(6-(1-Butyloxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 117

N-(6-(1-Hexyloxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 118

N-(3-Hydroxy-6-(1-octyloxy)chinolin-2-carbonyl)glycin

35 Beispiel 119

N-(6-(1-Decyloxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 120

N-(3-Hydroxy-6-((2,2,2-trifluorethyl)oxy)chinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 121

40 N-(3-Hydroxy-6-((2,2,3,3,3-pentafluorpropyl)oxy)chinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 122

N-(6-((2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutyl)oxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 123

N-(6-Chlor-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

45 Beispiel 124

N-(6-Brom-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 125

N-(3-Hydroxy-6-(4-phenylsulfonyl))chinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 126

50 N-(6-((4-Fluorphenyl)sulfonyl)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 127

N-(6-Benzylxy-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 128

N-(6-(4-Fluorbenzylxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

55 Beispiel 129

N-(7-Butyloxy-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 130

N-(7-Benzylxy-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 131

N-(6-(cis-3-Hexenyl-1-oxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 132

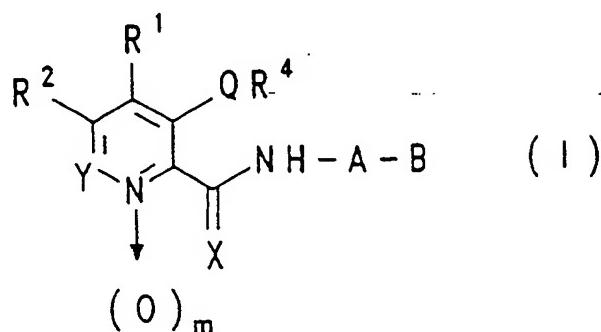
N-(6-(trans-3-Hexenyl-1-oxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

5

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

10



15

20

in welcher

Q O oder S,

X O und S,

25

Y N oder CR<sup>3</sup> bedeutet,

m 0 und 1,

30

A (C₁-C₄)-Alkylen, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₁H_(2i+1-9)Hal₉, vorzugsweise (C₁-C₈)-Fluoralkoxy, (C₁-C₈)-Fluoralkenyloxy, (C₁-C₈)-Fluoralkyloxy, -OCF₂Cl oder -O-CF₂-CHFCI, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, Anilino, N-Methylanilino, Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylsulfamoyl, oder mit einem substituierten (C₆-C₁₂)-Aryloxy-, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryl- oder (C₇-C₁₁)-Aralkyl-Rest, der im Arylteil 1, 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₁H_(2i+1-9)Hal₉, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCI, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl oder N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylsulfamoyl trägt, oder

40

mit den Substituenten R⁵ des α-C-Atoms einer α-Aminosäure, wobei die natürlichen L-Aminosäuren und ihre D-Isomeren Verwendung finden können;

50

B eine saure Gruppierung aus der Reihe -CO₂H, -CONHCOR'', -CONHSOR'', CONHSO₂R''', -NHSO₂CF₃, Tetrazolyl, Imidazolyl oder 3-Hydroxyisoxazolyl bedeutet, wobei R''' Aryl, Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls monosubstituiert mit (C₆-C₁₂)-Aryl, Heteroaryl, OH, SH, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Thioalkyl, -Sulfinyl oder -Sulfonyl, CF₃, Cl, Br, F, I, NO₂, -COOH, (C₂-C₅)-Alkoxy carbonyl, NH₂, Mono- oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino oder (C₁-C₄)-Perfluoroalkyl bedeutet,

55

R¹, R² und R³

5

10

15

20

25

30

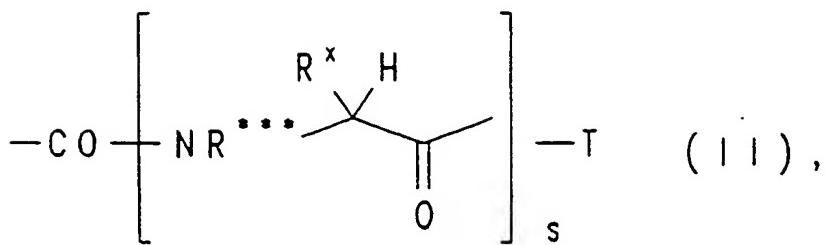
35

40

45

50

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₆)-Aralkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkenyl, (C₇-C₁₆)-Aralkinyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyl, (C₁-C₂₀)-Alkoxy, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy, Retinyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₆)-Hydroxyalkyl, (C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, Retinyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂-]_xC₁H_{(2t+1-g)F₉}, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCI, (C₁-C₂₀)-Alkylcarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyl, Cinnamoyl, (C₂-C₂₀) Alkenylcarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinylcarbonyl, (C₁-C₂₀)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy carbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy carbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyloxy, Cinnamoyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenylcarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkoxycarbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy carbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxycarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinyloxycarbonyloxy, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N,N-Dicyclo-(C₃-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-((C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-((C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₈)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON(CH₂)_n, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₅)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt ein kann und h 3 bis 7 bedeutet, einen Carbamoyl-Rest der allgemeinen Formel II



10

R^x

worin

den Substituenten einer α -Aminosäure bedeutet, zu denen die L- und D-Aminosäuren zählen,

s

1, 2, 3, 4 oder 5 und

T

OH, OR oder NR'R'' bedeutet, wobei

R', R'' und R'''

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₁)-Aralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (+)-Dehydroabietyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, oder

R' und R''

20 gemeinsam für -[CH₂]_n stehen, worin eine CH₂ Gruppe durch O, S, SO, SO₂, N-Acylamino, N-(C₁-C₁₀)-Alkoxy carbonylimino, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und n 3 bis 7 bedeutet,25 Carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyloxy, N,N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyloxy, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyloxy, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyloxy, N-(C₇-C₁₅)-Aralkylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylcaramoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-((C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy,30 Amino, (C₁-C₁₂)-Alkylamino, Di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino, (C₃-C₁₂)-Alkenylamino, (C₃-C₁₂) Alkinylamino, N-(C₆-C₁₂)-Arylamino, N-(C₇-C₁₁)-Aralkylamino, N-Alkyl-Aralkylamino, N-Alkyl-Arylamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxyamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino,35 (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-Aroylamino, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-Aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-Aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino,40 (C₁-C₁₂)-Alkanoylaminoo-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylaminoo-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aroylaminoo-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylaminoo-(C₁-C₈)-alkyl, Amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-Di(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl,45 (C₃-C₈)-Cycloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₂₀)-Alkymercaptopo, (C₁-C₂₀)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₂₀)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercaptopo, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercaptopo, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkymercaptopo-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl,50 (C₆-C₁₂)-Arylmercaptopo-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercaptopo-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl,

55

5 Sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylsulfamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl-sulfonamido, N-

10 ((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido, wobei die Reste, die einen Arylrest enthalten ihrerseits am Aryl substituiert sein können durch 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe:

15 Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₆)-Aralkyl, (C₂-C₁₆)-Alkenyl, (C₂-C₁₂)-Alkinyl, (C₁-C₁₆)-Alkoxy, (C₁-C₁₆)-Alkenyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₈)-Hydroxyalkyl, (C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂-]x-C₁H_(2t+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCI,

20 (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyl,

25 (C₁-C₁₂)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy carbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cyclo-

30 alkoxy carbonyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxycarbonyl, (C₂-C₁₂)-Alkinyloxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,

35 (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Arylcabonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyloxy, Cinnamoyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenylcarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinylcarbonyloxy,

40 (C₁-C₁₂)-Alkoxy carbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy carbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxycarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinyloxycarbonyloxy,

45 Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N-, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(+) -Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₆)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON(CH₂)_n,

50 worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt ein kann und h 3 bis 7 bedeutet,

55 Carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyloxy, N,N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyloxy, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyloxy, N-(C₆-C₁₆)-Aryl-

- carbamoyloxy, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylcaramoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-((C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, Amino, (C₁-C₁₂)-Alkylamino, Di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino, (C₃-C₁₂)-Alkenylamino, (C₃-C₁₂) Alkinylamino, N-(C₆-C₁₂)-Arylaminio, N-(C₇-C₁₁)-Aralkylamino, N-Alkyl-Aralkylamino, N-Alkyl-Arylaminio, (C₁-C₁₂)-Alkoxyamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-Aroylamino, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-Aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-Aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoyl-amino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkanoyl-amino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, Amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-Di-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkylmercapto, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-Arylmercapto, (C₆-C₁₆)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₆)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl,
- 5 R¹ und R² oder R² und R³
- 10 eine Kette [CH₂]_o bilden, in welcher eine oder zwei CH₂-Gruppen der gesättigten oder mit einer C = C-Doppelbindung ungesättigten Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR' ersetzt sind, o = 3, 4 oder 5 bedeutet und
- 15 20 25 30 35 40 45 50
- R' Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, wobei vorzugsweise die Reste R¹ und R² oder R² und R³ zusammen mit dem sie tragenden Pyridin oder Pyridazin einen 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin-, einen 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin- oder einen 5,6,7,8-Tetrahydrocinnolin-Ring bilden, oder R² und R³ einen carbocyclischen oder einen hetero-cyclischen, 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ring bilden, R⁴ Wasserstoff bedeutet, und f = 1 bis 8, g = 0,1 bis (2f + 1), x = 0 bis 3 und h = 3 bis 6 bedeuten, einschließlich der physiologisch wirksamen Salze, wobei 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid ausgenommen ist.
2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der
- Q O oder S,
X O,
Y CR³,
m 0 und 1,
55 A (C₁-C₃)-Alkylen, das gegebenenfalls einfach substituiert ist mit Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₁H_(2f+1-g)F_g oder A -CHR⁵- bedeutet, wobei R⁵ einen der Substituenten des α-C-Atoms einer α-Aminosäure bedeutet, insbesondere einer natürlichen L-Aminosäure und ihres D-Isomeren,

B CO₂H,

R² Wasserstoff, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyl, (C₁-C₂₀)-Alkoxy, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy, Retinyloxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy-(C₁-C₃)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy-(C₁-C₃)-alkyl, Retinyloxy-(C₁-C₃)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Cyano, Tri-
5 fluormethyl, (C₁-C₈)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₂₀)-Alkanoyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, (C₆-C₁₂)-Aroyl, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₆)-Aralkyl, -O-[CH₂]_xC₁H_(2i+1-g)F_g, NR'R'', (C₁-C₁₀)-Alkylmercapto, (C₁-C₁₀)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₁₀)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₂)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy carbonyl, Retinyloxy carbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloal-
10 koxycarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxycarbonyl, Retinyloxycarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloal-
15 kylcarbamoyl, N,N-Dicyclo(C₃-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-cycloalkylcar-
 bamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N((C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-Aralky-
20 loxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON(CH₂)_h, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt ein
25 kann und h 3 bis 7 bedeutet,

wobei Aryl in der Weise substituiert ist wie für R¹ und R³ definiert,

R¹ und R³

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, -O-[CH₂]_xC₁H_(2i+1-g)F_g, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₂-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₈)-alkyl, NR'R'', (C₁-C₈)-Alkylmercapto, (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl oder (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₂)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₁)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₁)-Aralkylsulfonyl, substituiertes (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy bedeutet, wobei ein aromatischer Rest mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Tri-
30 fluormethyl, (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₁₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₁₆)-Alkoxy, (C₁-C₁₆)-Alkenyloxy, -O-[CH₂]_xC₁H_(2i+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, Phenyl, Ben-
35 zyl, Phenoxy, Benzyloxy, NR'R'', Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl oder N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylsulfamoyl trägt, oder gegebenenfalls bis zu 3 der vorstehend genannten gleichen oder verschiedenen Substituenten trägt und zwei benachbarte C-Atome des Aralkyloxyrestes gemeinsam eine Kette -[CH₂-] und/oder -CH=CH-CH=CH- tragen, wobei eine CH₂-Gruppe der Kette gegebenenfalls durch O, S, SO₂ oder NR' ersetzt ist.

5

10

20

30

35

40

45

50

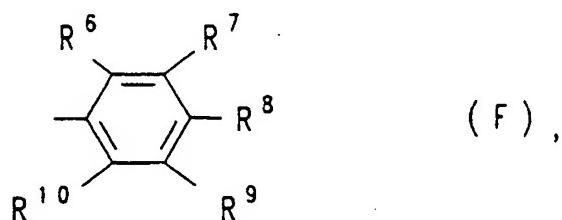
55

5 R¹ und R² oder R² und R³ eine Kette [CH₂]_o bilden, wobei o = 3, 4 oder 5 bedeutet, oder zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolin-Ring die Formel 1a bilden, wobei

5 R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkenyl, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl; wobei Phenyl gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder (C₁-C₅)-Alkoxy substituiert ist, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C_tH_(2t+1-g), F_g oder einen Rest der Formel D bedeutet

10 OZ (D),

wobei Z für [CH₂]_v-[O]_w-[CH₂]_t-E steht,
worin E einen substituierten Phenylrest der Formel F



oder einen substituierten Heteroaryl-Rest oder einen substituierten (C₃-C₈)-Cycloalkylrest bedeutet,
wobei

25 v = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 w = 0, 1 und t = 0, 1, 2, 3, mit der Einschränkung, daß v ungleich 0 ist, falls
w = 1 ist bedeutet und R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]-x-C_tH_(2t+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCI, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₈)-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₈)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₈)-alkylcarbamoyl, gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl und (C₁-C₆)-Alkoxy-substituiertes (C₇-C₁₁)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, NR'R'', wie Amino, Anilino, N-Methylanilino,

30 Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₈)-Alkylsulfamoyl oder N,N-Di-(C₁-C₈)-alkylsulfamoyl bedeuten, oder zwei benachbarte Substituenten gemeinsam eine Kette -[CH₂]_n oder -CH=CH-CH=CH- bedeuten, wobei eine CH₂-Gruppe der Kette gegebenenfalls durch O, S, SO₂ oder NR' ersetzt ist, oder

35 falls R¹ und/oder R³ in der Bedeutung von (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder einem entsprechenden endständige Cycloalkyl-Gruppen enthaltenden Rest stehen, so bedeutet dieser Rest vorzugsweise einen Rest der Formel D

40 OZ (D),

45 wobei Z für [CH₂]_v-[O]_w-[CH₂]_t-E steht,

falls R¹ und/oder R³ in der Bedeutung von (C₇-C₁₁)-Aralkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder einem entsprechenden endständige Cycloalkyl-Gruppen enthaltenden Rest stehen, so bedeutet dieser Rest vorzugsweise einen Rest der Formel Z, wobei Z in der obigen Bedeutung steht, aber v ≠ 0 ist, und

50 R⁴ Wasserstoff,

R^Y und R^Z gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, oder

55 R^Y und R^Z gemeinsam für -[CH₂]_h- stehen, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₄)-Alkanoylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy carbonylimino ersetzt sein kann, und

f 1 bis 8,

g 0, 1 bis (2f + 1),

h 3 bis 6,
 x 0 bis 3, und
 n 3 oder 4 ist,
 einschließlich der physiologisch wirksamen Salze.

5

3. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, in der

Q O oder S,

X O,

Y CR³,

10 m 0,

A eine (C₁-C₂)-Alkylengruppe,B CO₂H,

R² Wasserstoff, Brom, Chlor, Cyano, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxyethyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyloxymethyl, (C₂-C₁₈)-Alkinyloxymethyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl)carbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Phenylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₂)-Phenylalkylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)phenylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(C₇-C₁₂)-phenylalkylcarbamoyl, N-((C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxycarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxycarbonyl, Retinyloxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Phenoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Benzyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, wobei ein Phenylrest in der Weise substituiert ist wie für R¹ und R³ definiert und einer der Reste

R¹ oder R³ Wasserstoff und der andere einen Rest aus der Reihe Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-(C₁-C₄)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, -O-[CH₂]₁-C₁H_{2(1+1-g)}F_g, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, substituiertes (C₆-C₁₂)-Phenoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy, (C₆-C₁₂)-Phenoxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₇-C₁₁)-Phenylalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, Phenoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, Phenoxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl bedeutet, wobei ein aromatischer Rest mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Reihe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, substituiert ist oder

R⁴ Wasserstoff bedeutet und

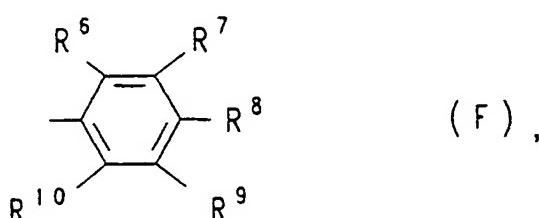
falls R¹ oder R³ in der Bedeutung von (C₆-C₁₂)-Phenoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy, (C₆-C₁₂)-Phenoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-(C₁-C₄)-alkoxy steht, dieser Rest im speziellen einen Rest der Formel D bedeutet

OZ (D),

45

in der Z-[CH₂]_v-[O]_w-[CH₂]_l-E, bedeutet,
 wobei E einen substituierten Phenylrest der Formel F

50



oder einen (C₃-C₈)-Cycloalkylrest bedeutet, wobei

$v = 0, 1, 2, 3, w = 0, 1$ und $t = 0, 1$ sein kann, mit der Einschränkung, daß v ungleich 0 ist, falls $w = 1$ ist, und

worin R^6, R^7, R^8, R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, $-O-[CH_2]_x C_1 H_{(2t+1-g)} F_g$, $N-(C_1-C_8)$ -Alkylcarbamoyl, N,N -Di- (C_1-C_8) -alkylcarbamoyl, $N-(C_3-C_8)$ -Cycloalkylcarbamoyl, gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl und (C_1-C_6) -Alkoxy substituiertes (C_7-C_{11}) -Phenylalkylcarbamoyl bedeuten, oder falls R^1 oder R^3 in der Bedeutung von Phenyl, Phenoxy- (C_1-C_6) -alkyl, (C_7-C_{11}) -Phenylalkyl, (C_7-C_{11}) -Phenylalkyloxy- (C_1-C_4) -alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkoxy- (C_1-C_4) -alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_2) -alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkoxy- (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_2) -alkyl, steht, dieser Rest im speziellen einen Rest der Formel Z bedeutet, worin

- $v = 1, 2, 3$ und $4, w = 0$ und $t = 0$ oder
- $v = 1, 2, 3$ und $4, w = 1$ und $t = 0$ oder
- $v = 1, 2, 3$ und $4, w = 1, t = 1$

15 sind.

4. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

- | | |
|-------------------------------|--|
| Q | O, S, bevorzugt O, |
| X | O, |
| 20 Y | CR^3 , |
| m | 0, |
| A | eine $-CH_2$ -Gruppe, |
| B | $-CO_2H$, |
| R^1 | Wasserstoff, |
| 25 R^2 und R^3 | zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolinring bilden, wobei Wasserstoff, |
| R^{13}, R^{15} und R^{16} | Wasserstoff, (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_1-C_{12}) -Alkenyl, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, (C_1-C_{12}) -Alkylsulfonyl, (C_1-C_{12}) -Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl; wobei Phenyl gegebenenfalls einfach mit Fluor, Chlor oder (C_1-C_5) -Alkoxy substituiert ist, (C_1-C_{10}) -Alkoxy, $-O-[CH_2]_x C_1 H_{(2t+1-g)} F_g$, Benzyloxy, im Phenylring gegebenenfalls einfach substituiert ist mit Fluor, Chlor oder (C_1-C_5) -Alkoxy und |
| 30 R^{14} | Wasserstoff bedeutet, einschließlich der physiologisch wirksamen Salze. |
| R^4 | |

35 5. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

- | | |
|-------------------------|---|
| Q | O, |
| X | O, |
| Y | CR^3 , |
| m | 0, |
| 40 A | eine $-CH_2$ -Gruppe, |
| B | CO_2H , |
| R^1 | Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkoxy, (C_5-C_6) -Cycloalkyloxy, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_2) -alkoxy, $-O-[CH_2]_x C_1 H_{(2t+1-g)} F_g$, (C_1-C_4) -Alkoxy- (C_1-C_4) -alkoxy, substituiertes Phenoxy, substituiertes Benzyloxy bedeutet, wobei der Phenylrest mit einem Substituenten aus der Reihe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist und |
| 45 R^2, R^3 und R^4 | Wasserstoff bedeuten, einschließlich der physiologisch wirksamen Salze. |

6. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

- | | |
|----------------------|--------------------------------|
| Q | S, |
| 50 X | O, |
| Y | CR^3 , |
| m | 0, |
| A | eine $-CH_2$ -Gruppe bedeutet, |
| B | $-CO_2H$, |
| 55 R^1 | Wasserstoff und |
| R^2, R^3 und R^4 | Wasserstoff bedeuten. |

7. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2 und 4, in der

Q O,

X O,

Y CR³,

m 0,

A eine -CH₂-Gruppe bedeutet,

B -CO₂H,

R¹ Wasserstoff und

R² und R³ zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolin-Ring bilden und

R⁴ Wasserstoff bedeutet.

10

8. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zuzüglich 3-Hydroxypyridin-2carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid zur Anwendung als Arzneimittel.

15

9. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 für die Anwendung zur Hemmung der Kollagenbiosynthese.

10. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 als Inhibitoren der Prolylhydroxylase.

20

11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Anwendung als Fibrosupressiva.

12. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen.

25

13. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen der Leber.

14. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen der Lunge.

30

15. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen der Haut.

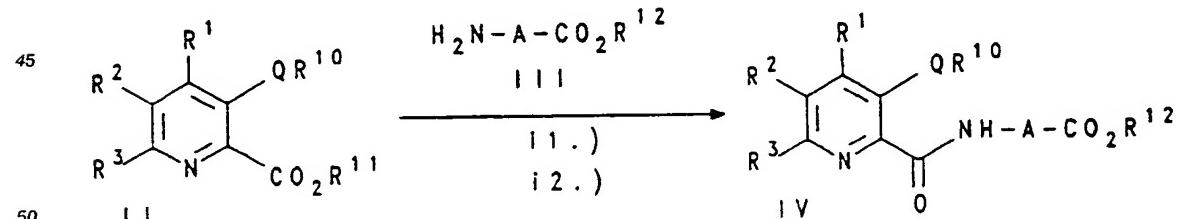
35

16. Prodrugs der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8.

40

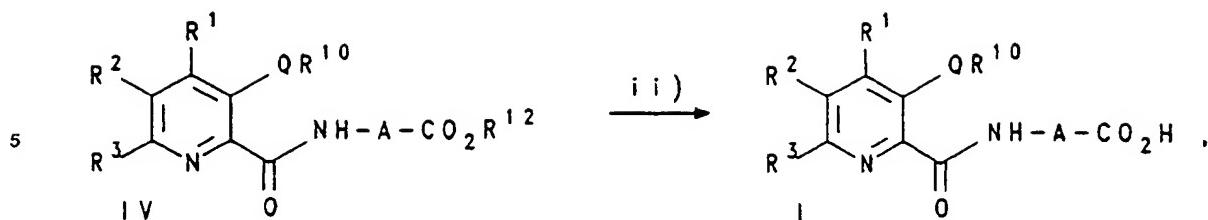
17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, in der A einen substituierten Alkylen-Teil, B = CO₂H, Y = CR³ und m = 0 und 1 bedeuten, indem
 i1.) Pyridin-2-carbonsäuren der Formel II (R¹¹ = H) mit den Aminoestern der Formel III zu den
 Amidestern der Formel IV umgesetzt werden, oder
 i2.) Pyridin-2-carbonsäureester der Formel II (R¹¹ = niedrig Alkyl) unter den Bedingungen der
 Aminolyse zu den Verbindungen der Formel IV umgesetzt werden;

50

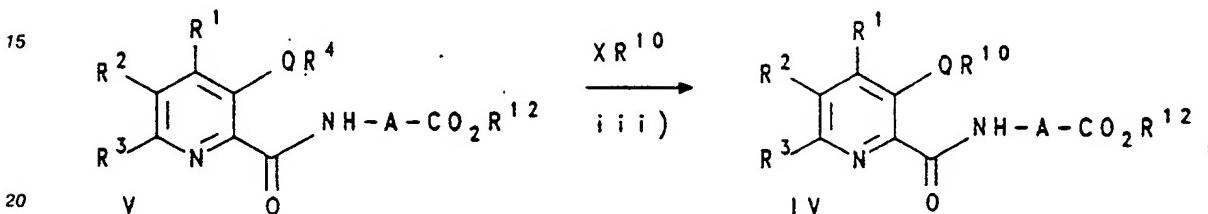


und

ii) die Verbindungen der Formeln I und V aus ihren Estern der Formel IV freigesetzt werden;

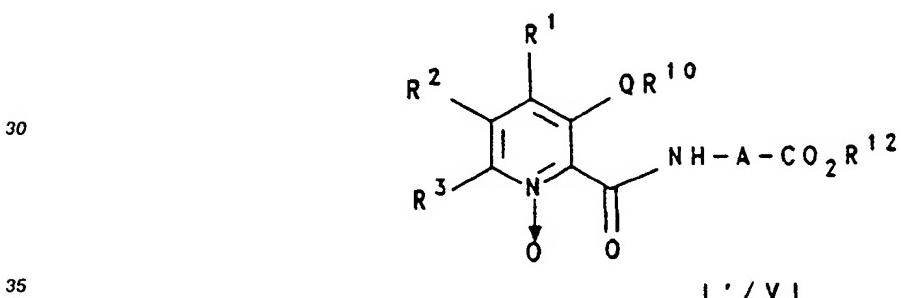


10 und wobei ggf.
iii) die Verbindungen der Formeln IV durch Alkylierung von Verbindungen der Formel V hergestellt
sind,



25 wobei X für eine Abgangsgruppe, insbesondere für Halogen, OSO₂Me, OSO₂ Phenyl, steht und ggf.
iv) die Verbindungen der Formeln I, V oder IV, in ihre Pyridin-N-oxide (I' oder VI)

25



40 Übergeführt werden.

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 12 0766

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrikt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI6)
A	EP-A-0 562 512 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) * das ganze Dokument *	1-17	C07D213/81 -- C07D213/82 -- C07D213/89 -- C07D215/48 -- A61K31/44 -- A61K31/47 --
D	& DE-A-42 09 424		
D	& DE-A-42 38 506		
X	BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, Nr.8, 1965, PARIS FR Seiten 2252 - 2259 G. JOLLÈS ET AL. 'Pristinamycine. Synthèse de l'heptapeptide linéaire et d'oligopeptides correspondant au constituant Ia de la pristinamycine.'	1,2,8-17	
X	*CAS RN 3760-02-9* *3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxy methyl)amid: CAS RN 3458-69-3*	8	
X, P	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd.37, Nr.18, 2. September 1994, WASHINGTON US Seiten 2889 - 2895 R.J. BERGERON ET AL. 'An investigation of desferrithiocin metabolism' *CAS RN 157598-39-5: Verbindung 5*	1,2	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 21, 25. November 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 222778s, T.J. FRANKLIN ET AL. 'Approaches to the design of anti-fibrotic drugs.' Seite 21 ; *CAS RN 136868-58-1; 136868-59-2* * Zusammenfassung * & BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS, Bd.19, Nr.4, 1991, LONDON Seiten 812 - 815	1,2,8-16	
		-/-	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Rechercheort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	3. April 1995	Bosma, P	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 12 0766

BEST AVAILABLE COPY

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 17, 26. Oktober 1981, Columbus, Ohio, US; abstract no. 151135k, M. KONISHI ET AL. 'Structure determination of a new antitumor antibiotic, BBM-928.' Seite 720 ; *CAS RN 77431-62-0, 77421-44-0, 77421-43-3* * Zusammenfassung * & PEPTIDE CHEMISTRY; PROCEEDINGS, Bd.18, 1980, OSAKA Seiten 119 - 124</p> <p>-----</p>	1,2,8-16	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Rechercheort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	3. April 1995	Bosma, P	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument		
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument		
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		

THIS PAGE BLANK (USPTO)